

明 細 書

発明の名称：非水性液体組成物

技術分野

[0001] 本発明は、薬物、ジオレイルフォスファチジルコリン、トコフェロールおよび有機溶媒を含有する薬物溶解型の非水性液体組成物、ならびに当該非水性液体組成物を含有する注射剤、眼科用製剤に関する。

背景技術

[0002] ジオレイルフォスファチジルコリン（以下、「DOPC」）は、2つのオレイン酸、グリセリン、リン酸およびコリンが複合した構造を有する両親媒性物質である。両親媒性物質としてはDOPCの他に、たとえばジオレイルフォスファチジルグリセリン（以下、「DOPG」）、ジオレイルフォスファチジルエタノラミン（以下、「DOPE」）、フォスファチジルコリン（以下、「PC」）、大豆レシチン（以下、「SPC」）、モノオレイン酸グリセリン（以下、「GMO」）などが知られている。

[0003] 一方、薬物を生体に投与する場合、投与部位（たとえば硝子体など）の近傍に長期にわたって滞留し、薬物を持続的に放出する作用を有するデポ製剤の開発が求められている。たとえば国際公開第2006/131730号（特許文献1）には、SPCとジオレイルグリセロール（以下、「GDO」）を含むデポ製剤が開示され、また、国際公開第2005/117830号（特許文献2）には、PCとGDOを含むデポ製剤、PCとトコフェロール（以下、「VE」）を含むデポ製剤が開示されている。しかしながら、特許文献1、2に開示されたデポ製剤は、硝子体などの生体への投与を前提にする生体内における薬物の徐放性が十分ではなく、また、生体内で膨潤するおそれもある。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：国際公開第2006/131730号

特許文献2：国際公開第2005／117830号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0005] 本発明は、上記課題を解決するためになされたものであって、その目的とするところは、両親媒性物質であるDOPCの特性を利用することにより、投与前は液体状態でありながら、投与後は生体内でデポ（液晶状態）となって薬物徐放作用を有する非水性製剤を探索することを課題とする。

課題を解決するための手段

- [0006] 本発明者等は、薬物、DOPC、VEおよび有機溶媒を含有し、かつ、DOPCとVEの配合濃度比を特定の範囲にした非水性液体組成物は、粘性のある液体でありながら、リン酸緩衝液や硝子体液などに触れると非ラメラ液晶を形成し、結果として生体内で薬物を長期に渡って放出し続けることを見出し、本発明に至った。すなわち、本発明は、以下のとおりである。
- [0007] （1）薬物、DOPC、VEおよび有機溶媒を含有する薬物溶解型の非水性液体組成物であって、
- 1）前記DOPCと前記VEの配合濃度比が75／25～25／75の範囲にあり、
 - 2）前記DOPCの配合濃度が15～85％（w／w）の範囲内であり、
 - 3）前記VEの配合濃度が15～85％（w／w）の範囲内であり、
 - 4）水、リン酸緩衝液、体液、涙液または硝子体液に接触することにより非ラメラ液晶に相変化する、非水性液体組成物。
- [0008] （2）薬物、DOPC、VEおよび有機溶媒を含有する薬物溶解型の非水性液体組成物であって、
- 1）前記DOPCと前記VEの配合濃度比が70／30～30／70の範囲にあり、
 - 2）前記DOPCの配合濃度が20～80％（w／w）の範囲内であり、
 - 3）前記VEの配合濃度が20～80％（w／w）の範囲内であり、
 - 4）水、リン酸緩衝液、体液、涙液または硝子体液に接触することにより非

ラメラ液晶に相変化する、非水性液体組成物。

[0009] (3) 前記有機溶媒が、エタノール、ベンジルアルコール、ポリエチレングリコールまたはジメチルアセトアミドである(1)または(2)に記載の非水性液体組成物。

[0010] (4) (1)～(3) 記載の非水性液体組成物を含む注射剤。

(5) (1)～(3) 記載の非水性液体組成物を含む眼科用製剤。

発明の効果

[0011] 本発明の非水性液体組成物は、後述する相挙動試験、ならびに、*in vitro* および *in vivo* での薬物放出特性試験から明らかなように、リン酸緩衝液、硝子体液などに接触すれば非ラメラ液晶に相転移して硬いデポを形成する結果、長期間安定して薬物を徐放する特性を有する。このように、本発明の非水性液体組成物は、生体への投与前は取扱いが容易な液体でありながら、投与後は非ラメラ液晶に相転移することによって、優れた薬物徐放効果を発揮することが期待される。さらに、後述する各種の両親媒性物質を用いた膨潤性試験の結果に示されるように、両親媒性物質としてDOPCを用いた本発明の非水性液体組成物をたとえば硝子体内に投与しても、4ヶ月以上も水中で膨潤しないことが確認されているので、膨潤に伴う視野障害や視力低下などの副作用が発生するおそれもない。

発明を実施するための形態

[0012] 本発明の非水性液体組成物における薬物は、特に限定されないが、DOPC、VEおよび有機溶媒からなる非水性液体に溶解する薬物であることが望ましい。好ましい薬物としては、たとえばハイドロコルチゾン、トリアムシノロン、フルオシノロン、デキサメタゾンなどのステロイド、イソプロピルウノプロストンなどのプロスタグランジン、シクロスポリン、ラパマイシンなどの免疫抑制剤、インドメタシン、ブルムフェナクなどの非ステロイド性抗炎症剤、パゾパニブ、SU5416、バラチニブ、ラニビズマブ、ベバシズマブなどの血管新生阻害薬、特開2006-96739号公報、特開2011-37844号公報、特開2005-232149号公報、特開200

6-273851号公報、特開2006-306861号公報、特開2008-266294号公報などに記載のVEGF阻害剤、特開2007-230993号公報、特開2008-074829号公報、特開2008-143890号公報、特開2008-143891号公報、特開2009-007344号公報、特開2009-084274号公報などに記載のグルコシル化コイト受容体結合活性を有する化合物、RU24858などの選択的グルコシル化コイト受容体アゴニスト、フルオロウラシルなどの抗癌剤、トフラチニブなどのヤヌキナーゼ阻害剤、ルボキシスタウリンメシレートなどのプロテインキナーゼ阻害剤、などが挙げられる。

[0013] 本発明の非水性液体組成物中の薬物の配合濃度は、薬物の種類によって異なるため特には制限されないが、0.1～60% (w/w) の範囲内であることが好ましく、0.1～10% (w/w) の範囲内であることがより好ましく、0.2～8% (w/w) の範囲内であることが特に好ましい。

[0014] 本発明の非水性液体組成物におけるDOPCは、両親媒性物質であり、その配合濃度は15～85% (w/w) の範囲内、好ましくは20～80% (w/w) の範囲内である。

[0015] 本発明の非水性液体組成物におけるVEは、 α -トコリエロール (ビタミンE)、 β -トコリエロール、 γ -トコリエロールを意味し、酢酸トコリエロール、ニコチン酸トコリエロール、コハク酸トコリエロールなどのトコリエロール誘導体であってもよい。本発明の非水性液体組成物中のVEの配合濃度は15～85% (w/w) の範囲内であり、好ましくは20～80% (w/w) の範囲内である。

[0016] 本発明の非水性液体組成物におけるDOPCとVEとの配合濃度比は、75/25～25/75の範囲、好ましくは70/30～30/70の範囲内である。後述するであり、より好ましくは70/30～35/65の範囲内である。相挙動試験の結果より、DOPCとVEとの配合濃度比をこのような範囲内とすれば、粘性のある液体でありながら、リン酸緩衝液や硝子体液に接触す

ることによって非ラメラ液晶に相転移して硬いデポを形成することが確認された。ここで、「非ラメラ液晶」とは、液体と固体の間にある液晶状態のうち、ラメラ構造（層状構造）をとらない形態の液晶を指し、逆ヘキサゴナル液晶（H2）、逆キュービック液晶（Q2）などを挙げることができる。非ラメラ液晶に相転移しているか否かは、偏光顕微鏡で観察し、たとえば逆ヘキサゴナル液晶の場合には、複屈折性を示すため異方性の筋状模様あるいは幾何学的模様となり、また、逆キュービック液晶の場合には、複屈折性を示さないため暗視野となることをもって確認することができる。また、本発明の非水性液体組成物は、後述するin vitroでの薬物放出特性試験の結果では70日間以上、後述するin vivoでの薬物放出特性試験の結果では12週間（84日間）にもわたって安定して薬物を徐放する特性を有し、デポ製剤として有用であることが確認された。このように、本発明の非水性液体組成物の安定した薬物徐放特性は、DOPCとVEとの配合濃度比を上述した範囲内とすることで初めて達成できる効果である。

[0017] 本発明の非水性液体組成物に用いられる有機溶媒としては、医薬的に許容される有機溶媒が好ましく、たとえばエタノールなどの低級アルコール、プロピレングリコール、グリセリンなどの多価アルコール、PEG400などのポリエチレングリコール、ベンジルアルコール、ジメチルアセトアミド（DMA）、ジメチルスルホキシド（DMSO）などが挙げられる。中でも、エタノール、ベンジルアルコール、ポリエチレングリコールまたはジメチルアセトアミドが好ましい。

[0018] 本発明の非水性液体組成物における有機溶媒の配合濃度は特に限定されないが、1～50%（w/w）の範囲内であることが好ましく、3～30%（w/w）の範囲内であることがより好ましい。

[0019] 本発明の非水性液体組成物は、非経口で投与することが望ましく、投与剤型としては、たとえば液剤、注射剤などが挙げられ、それらは汎用されている技術を用いて製剤化することができる。たとえば、液剤、注射剤などであれば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート、ステアリン酸ポリオキ

シ 4 0、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などの界面活性剤、エデト酸ナトリウムなどの安定化剤、塩化ベンザルコニウム、パラベンなどの防腐剤などを必要に応じて使用して調製することができる。本発明の非水性液体組成物は、これを含有する注射剤、眼科用製剤などとして利用することができる。

[0020] 以下に、各種の試験結果および製剤例を示すが、これらの例は本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

[0021] [1] 相挙動試験

ジオレイルフォスファチジルコリン (DOPC) とトコフェロール (VE) の配合濃度比を変化させた組成物にリン酸緩衝液を添加して相挙動を検討した。

[0022] (実験操作)

500 mg/mL となるように DOPC にメタノールを加えて溶解し、また、500 mg/mL となるように VE にメタノールを加えて溶解した。調製した DOPC 溶液および VE 溶液を下記表 1 に示す割合でそれぞれ混ぜ合わせた後、窒素気流下でメタノールを除去して、24 時間以上減圧下で保存した。保存後、この組成物にリン酸緩衝液 (pH 7.4) を加えて混ぜ合わせ、その外観および相挙動を偏光顕微鏡 (LEICA 社製 LEICA DMLB) を用いて確認した。なお、リン酸緩衝液は、DOPC/VE 中のリン酸緩衝液濃度が 45% (w/w) となるまで 5% (w/w) ずつ加えた。

[0023] (結果)

リン酸緩衝液を添加後の外観および相挙動を表 1 に示す。

[0024]

[表1]

組成物	DOPC (w/w)	VE (w/w)	DOPC/VE	外観	リン酸緩衝液 添加後の相挙動
1	100	0	100/0	粘性のある液体	液晶を形成せず
2	90	10	90/10	粘性のある液体	液晶を形成せず
3	80	20	80/20	粘性のある液体	液晶を形成せず
4	70	30	70/30	流動性のない塊	Q2 ^{※1}
5	60	40	60/40	流動性のない塊	Q2
6	50	50	50/50	流動性のない塊	H2 ^{※2}
7	40	60	40/60	流動性のない塊	H2
8	30	70	30/70	流動性のない塊	H2
9	20	80	20/80	粘性のある液体	液晶を形成せず
10	10	90	10/90	粘性のある液体	液晶を形成せず
11	0	100	0/100	粘性のある液体	液晶を形成せず

※1：Q2は逆キュービック液晶を表す。

※2：H2は逆ヘキサゴナル液晶を表す。

[0025] (考察)

表1より、本発明に包含される組成物4～8については、非ラメラ液晶Q2またはH2を形成するので、生体内に投与すればデポを形成することが明らかとなった。これに対して、本発明に包含されない組成物1～3および9～11は、液晶を形成しないので、生体内に投与してもデポを形成しないと考えられる。

[0026] [2] 製剤例1～6および比較例1～4

(1) 製剤例1

20mgのヒドロコルチゾン(HC)に、約980mgのエタノール(EtOH)を加え、60℃に加熱し溶けるまで攪拌した(2% HC溶液)。この50mgの2% HC溶液を225mgのDOPCに加え、70℃に加熱して攪拌しながら溶解した。溶解後、225mgのVEを加え、再度70℃に加熱して溶けるまで攪拌して、0.2% HC含有DOPC製剤を調製した。

[0027] (2) 製剤例2

HCに代えて20mgのトリアムシノロンアセトニド(TA)を用いたこ

と以外は製剤例 1 と同様の操作をして、0.2% TA 含有 DOPC 製剤を調製した。

[0028] (3) 製剤例 3

HC に代えて 20 mg のフルオシノロンアセトニド (FA) を用いたこと以外は製剤例 1 と同様の操作をして、0.2% FA 含有 DOPC 製剤を調製した。

[0029] (4) 製剤例 4

50 mg の FA に、約 200 mg のベンジルアルコール (BzOH) を加え、60℃ に加温し溶けるまで攪拌した (20% FA 溶液)。この 100 mg の 20% FA 溶液を 200 mg の DOPC に加え、70℃ に加温して攪拌しながら溶解した。溶解後、200 mg の VE を加え、再度 70℃ に加温して溶けるまで攪拌して、4% FA 含有 DOPC 製剤を調製した。

[0030] (5) 製剤例 5

6 mg のフルオロウラシル (5-FU) を 294 mg のポリエチレングリコール (PEG) 400 に加え、70℃ に加温し溶けるまで攪拌した (2% 5-FU 溶液)。この 50 mg の 2% 5-FU 溶液を 225 mg の DOPC に加え、70℃ に加温し攪拌しながら溶解した。溶解後、225 mg の VE を加え、再度 70℃ に加温して溶けるまで攪拌して、0.2% 5-FU 含有 DOPC 製剤を調製した。

[0031] (6) 製剤例 6

6 mg の 5-FU を 294 mg の PEG 400 に加え、70℃ に加温し溶けるまで攪拌した (2% 5-FU 溶液)。この 50 mg の 2% 5-FU 溶液を 180 mg の DOPC に加え、70℃ に加温し攪拌しながら溶解した。溶解後、270 mg のトコフェロールを加え、再度 70℃ に加温して溶けるまで攪拌して、0.2% 5-FU 含有 DOPC 製剤を調製した。

[0032] (7) 比較例 1

20 mg の TA に、約 980 mg の EtOH を加え、60℃ に加温し溶けるまで攪拌した (2% TA 溶液)。この 50 mg の 2% TA 溶液を 22

5 mg の大豆レシチン (SPC) に加え、70℃に加温して攪拌しながら溶解した。溶解後、225 mg のVEを加え、再度70℃に加温して溶けるまで攪拌して、0.2% TA含有SPC製剤を調製した。

[0033] (8) 比較例2

比較例1で調製した50 mgの2% TA溶液を90 mgのSPCに加え、70℃に加温して攪拌しながら溶解した。溶解後、90 mgのジオレイルグリセロール(GDO)を加え、再度70℃に加温して溶けるまで攪拌して、0.2% TA含有SPC製剤を調製した。

[0034] (9) 比較例3

モノオレイン酸グリセリン(GMO)を40℃で加温し溶解した。溶解後、比較例1で調製した50 mgの2% TA溶液を225 mgのGMOに加え、40℃に加温して攪拌しながら溶解した。溶解後、225 mgのVEを加え、再度40℃に加温して溶けるまで攪拌して、0.2% TA含有GMO製剤を調製した。

[0035] (10) 比較例4

GMOを40℃で加温し溶解した。溶解後、比較例1で調製した50 mgの2% TA溶液を450 mgのGMOに加え、約40℃に加温して攪拌しながら溶解して、0.2% TA含有GMO製剤を調製した。

[0036] [3] 製剤例1～6および比較例1～4で得られた各製剤の相挙動試験
(実験操作)

前記項目[2]でそれぞれ調製した製剤例1～6および比較例1～4の各溶液20 mgを2 mLの0.1 M リン酸緩衝液(pH 7.4)に投入し、37℃でインキュベートした。全ての製剤は、リン酸緩衝液に投入後、硬いデポを形成した。1日後、偏光顕微鏡を用いて生成されたデポの相挙動を評価した。

[0037] (製剤例1～6の結果)

製剤例1～6の相挙動を表2に示す。なお、表2の各成分の数値は、%(w/w)を示す。

[0038] [表2]

	DOPC	VE	有機溶媒	薬物	リン酸緩衝液 に投入後の相
製剤例 1	45	45	EtOH 9.8	HC 0.2	H2
製剤例 2	45	45	EtOH 9.8	TA 0.2	H2
製剤例 3	45	45	EtOH 9.8	FA 0.2	H2
製剤例 4	40	40	BzOH 16.0	FA 4.0	H2
製剤例 5	45	45	PEG400 9.8	5-FU 0.2	H2
製剤例 6	36	54	PEG400 9.8	5-FU 0.2	H2/Q2

[0039] (比較例 1～4 の結果)

比較例 1～4 の相挙動を表 3 に示す。なお、表 3 の各成分は、% (w/w) を示す。

[0040] [表3]

	SPC	GMO	VE	GDO	EtOH	TA	リン酸緩衝液 に投入後の相
比較例 1	45		45		9.8	0.2	H2
比較例 2	45			45	9.8	0.2	Q2
比較例 3		45	45		9.8	0.2	Q2
比較例 4		90			9.8	0.2	Q2

[0041] [4] 製剤例 7～34 およびそれらの製剤の相挙動試験

製剤例 1～6 と同様の実験操作を行い、下記表 4 に示す組成の各製剤（製剤例 7～34）を調製し、それらの相挙動を評価した。それらの結果についても表 4 に示す。なお、表 4 の各成分の数値は、% (w/w) を示す。

[0042]

[表4]

	DOPC	VE	有機溶媒	薬物	リン酸緩衝液 に投入後の相
製剤例 7	5 4	3 6	P G ※ ³ 9. 8	D S P ※ ⁴ 0. 2	H 2
製剤例 8	5 4	3 6	P G 1 0. 0		H 2
製剤例 9	5 4	3 6	E t O H 9. 8	T A 0. 2	H 2
製剤例 1 0	5 4	3 6	E t O H 1 0. 0		H 2
製剤例 1 1	4 5	4 5	E t O H 9. 8	T A 0. 2	H 2
製剤例 1 2	4 5	4 5	E t O H 1 0. 0		H 2
製剤例 1 3	5 3	2 7	E t O H 1 9. 8	T A 0. 2	H 2
製剤例 1 4	5 3	2 7	E t O H 2 0. 0		H 2
製剤例 1 5	4 8	3 2	E t O H 1 9. 8	T A 0. 2	H 2
製剤例 1 6	4 8	3 2	E t O H 2 0. 0		H 2
製剤例 1 7	4 0	4 0	E t O H 1 9. 8	T A 0. 2	H 2
製剤例 1 8	4 0	4 0	E t O H 2 0. 0		Q 2
製剤例 1 9	5 4	3 6	B z O H 9. 8	T A 0. 2	H 2
製剤例 2 0	5 4	3 6	B z O H 1 0. 0		H 2
製剤例 2 1	4 8	3 2	B z O H 1 9. 8	T A 0. 2	H 2
製剤例 2 2	4 8	3 2	B z O H 2 0. 0		H 2
製剤例 2 3	5 4	3 6	E t O H 9. 8	T A 0. 2	H 2
製剤例 2 4	4 8	3 2	E t O H 1 0. 0		H 2
製剤例 2 5	5 4	3 6	P G 9. 8	T A 0. 2	H 2
製剤例 2 6	4 8	3 2	P G 1 9. 8	T A 0. 2	H 2
製剤例 2 7	4 8	3 2	P G 2 0. 0		H 2
製剤例 2 8	4 8	3 2	P G 1 9. 8	T A 0. 2	H 2 / Q 2
製剤例 2 9	4 0	4 0	P G 2 0. 0		H 2 / Q 2
製剤例 3 0	5 4	3 6	B z O H 9. 8	T A 0. 2	H 2
製剤例 3 1	4 8	3 2	B z O H 1 9. 8	T A 0. 2	H 2
製剤例 3 2	4 0	4 0	B z O H 1 9. 8	T A 0. 2	H 2
製剤例 3 3	4 0	4 0	B z O H 2 0. 0		Q 2
製剤例 3 4	4 8	3 2	B z O H 1 6. 0	T A 4. 0	H 2

※ 3 : P G はプロピレングリコールを表す。

※ 4 : D S P はデキサメタゾンリン酸エステルを表す。

[0043] (考察)

表 4 より、製剤例 7 ～ 3 4 は全て、非ラメラ液晶 Q 2 または H 2 を形成することが明らかとなった。

[0044] [5] 製剤例 1～6 および比較例 1～4 で得られた各製剤の *in vitro* における薬物放出特性試験

(実験操作)

製剤例 1～6 および比較例 1～4 にて調製した各溶液 20 mg を 2 mL の 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.4) に投入し、37℃でインキュベートした。全ての製剤は、リン酸緩衝液に投入後、硬いデポを形成した。経時的にリン酸緩衝液を回収し、UPLC を用いてリン酸緩衝液中の薬物濃度を測定した。

[0045] (結果)

各製剤の *in vitro* における薬物放出特性を表 5 に示す。なお、表 5 中の累積薬物放出率 (%) は各 3 例の平均値であり、「ND」は検出限界以下であることを示す。

[0046] [表5]

	薬物	累積薬物放出率 (%)				
		1 日後	7 日後	28 日後	56 日後	70 日後
製剤例 1	HC	4.6	14.1	27.8	39.6	43.2
製剤例 2	TA	6.1	19.1	36.4	48.7	53.1
製剤例 3	FA	4.5	12.8	26.0	35.6	39.3
製剤例 4	FA	10.1	19.0	32.3	42.7	46.4
製剤例 5	5-FU	10.8	39.2	63.7	72.9	74.2
製剤例 6	5-FU	28.0	54.5	73.0	73.9	73.9
比較例 1	TA	8.6	24.1	48.7	62.7	ND
比較例 2	TA	14.3	37.2	62.3	68.0	ND
比較例 3	TA	34.0	60.3	82.1	ND	ND
比較例 4	TA	41.2	64.1	84.1	ND	ND

[0047] (考察)

表 5 より、DOPC 製剤 (製剤例 1～6) は、4 種類の薬物いずれについても 70 日間以上持続的に薬物を放出するので、SPC 製剤 (比較例 1、2) および GMO 製剤 (比較例 3、4) よりも優れた薬物徐放効果を発揮するものとする。

[0048] [6] in vivoにおける薬物放出特性試験

(実験操作)

トリアムシノロアセトニド (TA) 80 mg に、720 mg のジメチル
アセトアミド (DMA) を加え、溶けるまで攪拌した (10% TA 溶液)
。この10% TA 溶液にDOPC 1600 mg およびコリエール16
00 mg を加え、65℃に加温して溶けるまで攪拌して、10% TA 含有
DOPC 製剤 (製剤例35) を調製し、リン酸緩衝液に投入後の相挙動を評
価した。表6に製剤例35の相挙動を示す。なお、表6の各成分の数値は、
% (w/w) である。

[表6] [0049]

製剤例35	40	40	VE	有機溶媒	薬物	リン酸緩衝液 に投入後の相
				DMA 18	TA 2	H2

[0050] 次に、製剤例35 50 μ L を26ゲージの針を用いて日本白色ウサギ (雄) の硝子体に投与した (N=4) 。経時的にウサギから房水、硝子体、及び網脈絡膜を採取し、LC-MS/MSを用いて薬物濃度を測定した。製剤例35の薬物濃度の測定結果を表7に示す。

[表7] [0051]

注射後の時間 (日)	房水中の濃度 (ng/mL)	硝子体中の濃度 (μ g/g)	網脈絡膜中の濃度 (μ g/g)
4	36.9	1.54	9.48
7	19.4	0.88	2.75
28	2.17	0.19	0.55
56	0.98	0.07	0.18
84	0.70	0.06	0.08

[0052] (考察)

本製剤 (製剤例35) は、硝子体注射後、12週間 (84日) にわたって一定以上のトリアムシノロアセトニド濃度を維持するので、薬物徐放効果を長期間持続することが予想される。

[0053] [7] 各種の両親媒性物質とVEから得られる各組成物の相挙動と膨潤性
(実験操作)

下記表8に示すように、両親媒性物質としてDOPC、DOPG、DOPEおよびSPCを各90mg採取し、10mgのEtOHおよび90mgのVEを加えた。約70℃で加温後、攪拌し溶解した。溶解後、各組成物0.1mLを2mLの水に投入し、37℃にてインキュベートした。すべての組成物は、水に投入後、硬いデポを形成した。1日後、偏光顕微鏡を用いて生成されたデポの相挙動を評価した。また、デポが水中で膨潤するかどうかについても評価した。その結果、すべての組成物は非ラメラ液晶からなる硬いデポを形成したが、DOPCを含む組成物は水中で膨潤が認められなかったのに対し、DOPG、DOPEまたはSPCを含む組成物は水中における膨潤が認められた。なお、表8の各成分の数値は、% (w/w) を示す。

[0054] [表8]

組成物	両親媒性物質	VE	EtOH	相挙動 (1日後)	膨潤の有無	
					(1日後)	(4ヵ月後)
12	DOPC 45	45	10	H2	無	無
13	DOPG 45	45	10	Q2	無	有
14	DOPE 45	45	10	Q2	無	有
15	SPC 45	45	10	Q2	無	有

[0055] (考察)

水中で膨潤する製剤（組成物）を硝子体内に投与した場合には、患者の視野障害あるいは視力低下を引き起こす可能性があるので、DOPC製剤は硝子体や体液に投与するのに適している。

請求の範囲

- [請求項1] 薬物、ジオレイルフォスファチジルコリン、トコフェロールおよび有機溶媒を含有する薬物溶解型の非水性液体組成物であって、
- 1) 前記ジオレイルフォスファチジルコリンと前記トコフェロールの配合濃度比が75/25～25/75の範囲にあり、
 - 2) 前記ジオレイルフォスファチジルコリンの配合濃度が15～85% (w/w) の範囲内であり、
 - 3) 前記トコフェロールの配合濃度が15～85% (w/w) の範囲内であり、
 - 4) 水、リン酸緩衝液、体液、涙液または硝子体液に接触することにより非ラメラ液晶に相変化する、非水性液体組成物。
- [請求項2] 薬物、ジオレイルフォスファチジルコリン、トコフェロールおよび有機溶媒を含有する薬物溶解型の非水性液体組成物であって、
- 1) 前記ジオレイルフォスファチジルコリンと前記トコフェロールの配合濃度比が70/30～30/70の範囲にあり、
 - 2) 前記ジオレイルフォスファチジルコリンの配合濃度が20～80% (w/w) の範囲内であり、
 - 3) 前記トコフェロールの配合濃度が20～80% (w/w) の範囲内であり、
 - 4) 水、リン酸緩衝液、体液、涙液または硝子体液に接触することにより非ラメラ液晶に相変化する、非水性液体組成物。
- [請求項3] 前記有機溶媒が、エタノール、ベンジルアルコール、ポリエチレングリコールまたはジメチルアセトアミドである請求項1に記載の非水性液体組成物。
- [請求項4] 前記有機溶媒が、エタノール、ベンジルアルコール、ポリエチレングリコールまたはジメチルアセトアミドである請求項2に記載の非水性液体組成物。
- [請求項5] 請求項1～4のいずれかに記載の非水性液体組成物を含む注射剤。

[請求項6] 請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載の非水性液体組成物を含む眼科用製剤。